



บทที่ 1

บทนำ

มะเร็งของปากมดลูก เป็นมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบได้บ่อยที่สุด และทำให้เกิดปัญหาทางด้านสาธารณสุขกับประเทศที่กำลังพัฒนาในทุกๆส่วนของโลก (1) เป็นโรคมะเร็งในสตรีที่มีรายงานตรวจพบมากที่สุดในประเทศไทยโดยพบถึงร้อยละ 34.6 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งในสตรีทั้งหมดที่มาตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติเมื่อปี พ.ศ. 2534 (2) และจากสถิติของ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อปี พ.ศ. 2532 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกถึงร้อยละ 71.15 จากโรคมะเร็งในอวัยวะสืบพันธุ์สตรีทั้งหมด สาเหตุที่แท้จริงของมะเร็งปากมดลูกยังไม่มีคำตอบแน่นอน แต่เป็นที่ยอมรับกันว่ามะเร็งของปากมดลูกสตรีจะมีความสัมพันธ์กับสตรีที่มีสถานะความเสี่ยงสูง ซึ่งได้แก่ สตรีที่มีเพศสัมพันธ์ หรือ แต่งงานตั้งแต่อายุยังน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุต่ำกว่า 17 ปี, สตรีที่มีเพศสัมพันธ์บ่อย หรือ มีอาชีพบริการทางเพศ, สตรีที่มีบุตรมาก เป็นต้น รวมทั้งการได้รับสารก่อมะเร็ง (carcinogen) ซึ่งพบว่า สารก่อมะเร็งที่สำคัญชนิดหนึ่งคือ การติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการมีเพศสัมพันธ์ จากข้อความข้างต้นจะเห็นว่ามะเร็งปากมดลูกพบมากในสตรีที่มีเพศสัมพันธ์ จึงมีคำกล่าวที่ว่า มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted cancer หรือ venereal cancer) (3) ในปัจจุบันเชื่อกันว่าเชื้อจุลินทรีย์ที่เชื่อว่ามีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งของปากมดลูกได้แก่ human papillomavirus (HPV) เนื่องจาก การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วย 620 รายที่เป็นมะเร็งปากมดลูก พบว่ามากกว่าครึ่งมี HPV ร่วมอยู่ด้วย (4)

HPV เป็นไวรัสในตระกูล Papovaviridae มีสารพันธุกรรมชนิด DNA สายคู่ อยู่เป็นวงกลม เป็นสาเหตุทำให้เกิดรอยโรคบนเยื่อเมือก squamous โดยทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น (proliferation) การตรวจวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการทั่วไปใช้วิธีทาง immunohistochemistry คือการตรวจสังเกตการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเซลล์และเนื้อเยื่อโดยการย้อมสีเฉพาะ (5) และ การตรวจหาเชื้อไวรัสเซลล์เนื้อเยื่อโดยตรงโดยผ่านกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (6,7) ที่เป็นเช่นนี้เพราะ HPV เป็นไวรัสที่

ไม่สามารถเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนได้ในเซลล์เพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง แม้ว่าจะมีความพยายามนำไวรัส HPV ฉีดเข้าสู่สัตว์ทดลอง แต่ก็พบว่าลักษณะการติดเชื้อและการเกิดโรคมีลักษณะที่แตกต่างจากคน (8) ดังนั้นการศึกษา HPV ในปัจจุบันต้องอาศัยเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรมตรวจสอบหาสารพันธุกรรม คือวิธี DNA hybridization โดยวิธีนี้สามารถศึกษาคุณสมบัติของ HPV และแบ่ง HPV ออกเป็น type ต่างๆกัน โดยอาศัยความแตกต่างของการเรียงลำดับเบสซึ่งพิจารณาจาก % Hybridization (9) ปัจจุบันสามารถตรวจพบ HPV ประมาณ 65 types และเชื่อว่าจะพบ type เพิ่มขึ้นอีก (10)

จากการศึกษาคุณสมบัติ HPV ทำให้พบข้อมูลความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ HPV กับการพัฒนาโรคนั้นคือ HPV อาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เซลล์ที่มีไวรัส HPV อยู่เปลี่ยนแปลงกลายเป็นมะเร็ง (11) ในปี ค.ศ. 1977 Zur Hausen ตั้งสมมุติฐานว่า HPV น่าจะมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดมะเร็งชนิด squamous ของอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่ง Zur Hausen และคณะรวมทั้งนักวิจัยอื่นๆ สามารถตรวจสอบ HPV ได้จากรอยโรคที่อวัยวะสืบพันธุ์และสามารถแยก type ได้อย่างน้อย 10 types คือ 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, และ 56 โดยวิธีทาง molecular cloning และ การทำ hybridization (12) โดยเฉพาะ type 16 และ 18 พบว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็งปากมดลูกมาก (13)

เนื่องจาก HPV ไม่สามารถทำการเพาะแยกเชื้อได้ การศึกษาในระยะแรกจึงใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนและวิธีทาง immunohistochemistry แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาทางเทคโนโลยีมีเครื่องมือ, อุปกรณ์และ วิธีการที่มีความไวและความแม่นยำสูงได้แก่ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (polymerase chain reaction: PCR) และการตรวจยืนยันโดยวิธีไฮบริไดเซชันด้วยสารปลอดกัมมันตภาพรังสี (non-isotope hybridization method) สำหรับในต่างประเทศมีรายงานการตรวจวิเคราะห์ และ ศึกษาความสัมพันธ์ของ HPV กับมะเร็งปากมดลูกจำนวนมาก แต่ในประเทศไทยการศึกษาและข้อมูลเกี่ยวกับความสำคัญของ HPV ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกยังมีน้อยมาก

ตั้งน้งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะทำการตรวจหา HPV-DNA ในเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี PCR และ hybridization โดยคาดว่าข้อมูลจะเป็นประโยชน์ในการสนับสนุนข้อสันนิษฐานที่ว่า HPV น่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

วัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหา HPV-DNA โดยวิธี PCR
2. ตรวจแยก type (6, 11, 16, 18, 33) ของ HPV โดยใช้วิธี dot hybridization และ ยืนยันโดยวิธีปลอดกัมมันตภาพรังสี (non-isotope detection)
3. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการตรวจหา HPV-DNA จากตัวอย่างสกัดโดยตรง และ ตัวอย่างที่ผ่านขบวนการ PCR โดยวิธี dot hybridization.
4. เพื่อรวบรวมความชุกของ HPV ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม